

**Spray or gel compsn. contg. hyaluronic acid and heparin**

Patent Number: DE19520575  
Publication date: 1996-12-12  
Inventor(s): KLUEGEL ULRICH DR (DE); SCHOEBEL LEANDER (DE); WESTPHAL GUENTER  
PROF DR (DE)  
Applicant(s):: PERMSELECT GES FUER ZELLSTRUKT (DE)  
Requested Patent: ☐ DE19520575  
Application  
Number: DE19951020575 19950606  
Priority Number(s): DE19951020575 19950606  
IPC Classification: A61K31/725 ; A61K7/48  
EC Classification: A61K7/48N8F, A61K9/12, A61K31/725  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

Prepn. (A) for the care and improvement of inflammatory (venous) processes in skin or corresp. joints comprises aq. soln. of hyaluronic acid and heparin and is formulated as a spray or massage gel. Pref. (A) comprises 0.05-2.5 wt.% sodium hyaluronate and 0.2-1.5 wt.% heparin-sodium. (A) contains up to 50% ethanol (or other physiological alcohol) and skin care or cooling components such as plant oils, plant extracts and/or ethereal oils, with emulsifiers, thickeners or preservatives.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 195 20 575 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/725**  
A 61 K 7/48

②1 Aktenzeichen: 195 20 575.8  
②2 Anmeldetag: 6. 6. 95  
④3 Offenlegungstag: 12. 12. 96

DE 195 20 575 A 1

⑦1 Anmelder:  
»Permselect« Gesellschaft für zellstrukturierte  
Materialien mbH, 12489 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:  
Westphal, Günter, Prof. Dr., 10319 Berlin, DE; Klügel,  
Ulrich, Dr., 12681 Berlin, DE; Schöbel, Leander,  
12557 Berlin, DE

⑤4 Hautwirksame Kombination von Mucopolysacchariden

⑤7 Die Erfindung betrifft Präparate aus Hyaluronsäure und Heparin zur Pflege der Haut und Linderung entzündlicher (venöser) Prozesse in der Haut und in den Gelenken. Dabei werden einerseits die hautpflegenden Eigenschaften der Hyaluronsäure und des Heparins und andererseits besonders die Carriereigenschaften der Hyaluronsäure zur Wirkung gebracht.  
Bei der Behandlung schmerzender entzündlicher Hautareale und Gelenke kann das Kombinationspräparat vorteilhafterweise als Spray formuliert werden. Besonders in den Ausführungsformen als Massagegele und -emulsionen können weitere hautpflegende Bestandteile wie Pflanzenöle, ätherische Öle oder Pflanzenextrakte eingearbeitet werden. Erforderlichenfalls kann die Haltbarkeit durch Versetzen mit Konservierungsmitteln verbessert werden.

DE 195 20 575 A 1

## Beschreibung

Hyaluronsäure (HS) findet topische und dermatologische Anwendungen. Bekannt ist auch der Einsatz in der Ophthalmologie und bei der Behandlung von Gelenkentzündungen. Dabei werden insbesondere die Wasserbindungsaktivität und das Vermögen der HS, niedermolekulare Stoffe einzuschließen, genutzt (R. L. Cleland, Biopolymers 6 [1968], 1518; E. A. Balazs in "Healon a guide to its use in ophthalmic surgery" [ed. by D. Ritter u. R. Stegmann], Verlag Wiley, New York 1983; M. Nagai et al., JP 158 203 [1986]; F. Della Valle et al., US-Pat. 4 851 521 [1989] und 5 166 331 [1992]; M. F. Saettone et al., Int. Z. Pharmacol., 72 [1991], 131; G. Leardini et al., Clin. Exp. Rheumatol., 9 [1991], 375; R. Cortivo et al., G. Biomaterials, 12 [1991], 727; A. Drizen et al., US-Pat. 5 079 236 [1992]; V. Vesey et al., Carbohydrate Polymers, 17 [1992], 227; M. Rehakova et al., Int. Z. Biol. Macromol., 16 [1994], 121, 124). Die in die Formulierungen eingearbeitete HS ist traditionell tierischen Ursprungs und wird in letzter Zeit ausschließlich aus Hahnenkämmen gewonnen. Die HS aus tierischem Gewebe enthält, wenn nach einer sehr kostenintensiven Aufreinigung nur in geringer Menge, natürliche Proteine, die zu allergischen Reaktionen führen können.

Die biotechnologische Bildung der HS ist seit etwa 40 Jahren bekannt (A. P. Mac Lennan, J. Gen. Microbiol., 15 [1956], 485; A. C. Stollmiller et al., J. Biol. Chemistry, 244 [1969], 236; H. K. Sugahara et al., ebenda, 254 [1979], 6252; J. van de Rijn, J. of Bacteriology, 156 [1983], 1059). In Ausbeuten von etwa 3 g/l Kulturlösung und mit einem Molekulargewicht von 12,2—1,8 Mio. Dalton kann sie jedoch erst in den letzten 5 Jahren gewonnen werden (H. Hosoy, JP 62-257393 [1987] und 1-67196 [1989]; K. Takayama, JP 62-32893 [1987]; T. Miyoshi, JP 63-28398 [1988]; A. Nimrod et al., US-Pat. 4 780 414 [1988]; T. Miyamoto, JP 1-225431 [1989]; H. A. Kasaka et al., US-Pat. 4 801 539 [1989]; M. Hashimoto et al., US-Pat. 4 946 780; K. K. Brown et al., US-Pat. 5 316 926 [1994]). Die mit diesen Molekulargewichten der HS verbundene Raumstruktur bedingt deren Eigenschaften, bioaktive Verbindungen einzuschließen und in die Haut zu transportieren. Dabei übertrifft sie die Wirksamkeit von vergleichbaren liposomalen Ansätzen. Beim Hautkontakt mit der (sehr proteinarmen) biotechnologischen HS sind bisher keine Sensibilisierungen, Irritationen oder Allergien bekanntgeworden.

In Verbindung mit festen Applikationsformen der HS sind umfangreiche Untersuchungsergebnisse mitgeteilt worden, u. a. auch mit Heparin (E. Balzs und A. Leshchiner, US-Pat. 4 582 865 v. 15. 4. 1986). Im Zusammenhang mit Hydrolysen des Heparins sind seine physiologischen Eigenschaften aufgeführt worden (L. Lorenzo et al., US-Pat. 4 981 955 v. 1. 1. 1991). Heparin wird seit vielen Jahren als Antikoagulans und Komponente in Antiphlogistika genutzt (vgl. u. a. "Rote Listen" — Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie). Eine hautwirksame Kombination der HS und des Heparins ist bisher nicht bekanntgeworden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Sprays, Emulsionen und Gele herzustellen, die die funktionellen und physiologischen Eigenschaften der beiden Mucopolysaccharide miteinander verbinden, gegebenenfalls ergänzt durch biologisch wirksame Komponenten in fetten Ölen. Die Wirkstoffkombinationen sind dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Heparin und gegebenenfalls andere bioaktive Komponenten mittels der HS schnell in die Haut gelangen, wobei neben der Car-

rieraktivität der HS auch deren pflegende Eigenschaften genutzt werden.

Die Kombinationspräparate werden mit dem Blick auf ihre Wirksamkeit und eine bequeme Handhabung hergestellt, indem

1. Natrium-hyaluronat und Heparin-Natrium im Verhältnis 0,05—2,5% zu 0,2—1,5% (w/w) in pyrogenfreiem Wasser oder verdünntem Alkohol gelöst werden,
2. Natrium-hyaluronat und pflanzliche Öle im äquimolaren Verhältnis in Wasser oder verdünntem Alkohol gemischt und danach mit Heparin versetzt werden (Gewichtsanteile vgl. Punkt 1),
3. Natrium-hyaluronat und ätherische Öle im Verhältnis 0,05—0,2% zu 0,05—0,1% (w/w) in Wasser oder verdünntem Alkohol gemischt und danach mit 0,2—1,5% Heparin-Natrium versetzt werden,
4. Komponenten aus den Punkten 1—3 gemischt und mit 0,1—2% Verdickungsmittel und erforderlichenfalls mit einem Konservierungsmittel versetzt werden.

Die Produktkombinationen können in verschiedenen Formulierungen hergestellt werden.

Die getroffenen methodischen Aussagen werden nachstehend ohne einschränkenden Charakter an Ausführungsbeispielen näher erläutert.

## Beispiel 1

Eine sprühfähige Formulierung des erfindungsgemäßen Pflegemittels erhält man durch folgende Stoffanteile:

|   |       |
|---|-------|
| Natrium-hyaluronat (Produkt HYPERM der Permselect GmbH) | 0,1%  |
| Heparin-natrium (aus Schweindarmmucosa)                 | 0,8%  |
| Ethanol   | 10,0% |
| Paraben   | 0,1%  |
| Wasser (demineralisiert, pyrogenfrei)                   | 89,0% |

Die klare Lösung kann z. B. in Pumpsprays abgefüllt und schonend auf Hautpartien aufgetragen werden.

## Beispiel 2

Eine weitere Formulierung enthält:

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Natrium-hyaluronat             | 0,15%  |
| Heparin-natrium                | 0,70%  |
| Pfefferminzöl                  | 0,05%  |
| Dinatrium-laurethsulfosuccinat | 0,10%  |
| Cetrimoniumbromid              | 0,002% |
| Wasser                         | 99%    |

(Anwendung wie in 1.)

## Beispiel 3

Ein Massagegel des erfindungsgemäßen Pflegemittels erhält man durch folgende Zusammensetzung:

|                    |       |   |
|--------------------|-------|---|
| Natrium-hyaluronat | 1,0%  |   |
| Heparin-natrium    | 0,8%  |   |
| Ethanol            | 10,0% |   |
| Paraben            | 0,1%  |   |
| Wasser             | 88,1% | 5 |

## Beispiel 4

Ein kühlendes Massagegel des erfindungsgemäßen  
Pflegemittels mit weiteren hautpflegenden Kompo- 10  
nen erhält man wie folgt:

|                    |        |    |
|--------------------|--------|----|
| Natrium-hyaluronat | 1,5%   |    |
| Heparin-natrium    | 0,8%   |    |
| Pfefferminzöl      | 0,05%  | 15 |
| Sanddornöl         | 0,1%   |    |
| Glycerolstearat    | 0,5%   |    |
| Certimoniumbromid  | 0,002% |    |
| Wasser             | 97%    | 20 |

## Patentansprüche

1. Präparate aus Hyaluronsäure und Heparin zur  
Pflege und Linderung entzündlicher (venöser) Pro- 25  
zesse in der Haut, in den beanspruchten Gelenken,  
dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoff-Carrier-  
Addukte aus Heparin und Hyaluronsäure in wäßri-  
ger Lösung gebildet und als sprühfähige Formulier- 30  
ungen oder Massagegele eingesetzt werden kön-  
nen.
2. Präparate nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß sie 0,05 bis 2,5 Gew.-% Natrium-hya-  
luronat und 0,2 bis 1,5 Gew.-% Heparin-natrium 35  
enthalten.
3. Präparate nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch  
gekennzeichnet, daß diese bis zu 50% Ethanol oder  
andere physiologisch unbedenkliche Alkohole ent-  
halten.
4. Präparate nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch 40  
gekennzeichnet, daß ihnen hautpflegende und/oder  
kühlende Komponenten wie Pflanzenöle, Pflanzen-  
extrakte und/oder ätherische Öle sowie stabilisie-  
rende Verbindungen wie Emulgatoren, Dickungs- 45  
mittel oder Konservierungsmittel zugesetzt wer-  
den können.

50

55

60

65

- Leerseite -